

## Red-haired patients and risk in anaesthesia and pain medicine – a critical analysis of the literature

T. Meuser<sup>1</sup> · A. Ameis<sup>2</sup> · K. A. Lehmann<sup>3</sup>

► **Zitierweise:** Meuser T, Ameis A, Lehmann KA: Haben Patienten mit roten Haaren ein höheres Risiko für Komplikationen in Anästhesie und Schmerztherapie? Eine kritische Auswertung der Literatur. *Anästh Intensivmed* 2019;60:57–64. DOI: 10.19224/ai2019.057

- 1 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Spezielle Schmerztherapie und Notfallmedizin, GFO Kliniken Rhein-Berg, Betriebsstätte Marien-Krankenhaus, Bergisch Gladbach
- 2 Anästhesie, Kuniberts klinik, Köln
- 3 Emeritus, Universität zu Köln

Grundlage für diese Publikation ist die Dissertationsschrift von Frau Dr. med. Agnieszka Ameis [3].

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

### Interessenkonflikt

T. Meuser: Vortragshonorare von The Medicines Company, Grünenthal GmbH und der Deutschen Schmerzgesellschaft, Beratertätigkeit für Grünenthal GmbH  
A. Ameis, K. A. Lehmann: keine Konflikte

### Schlüsselwörter

Rothaarige – Melanocortin – MC1R – Defektmutation

### Keywords

Redheadedness – Melanocortin – MC1R – Defect Mutation

### Zusammenfassung

Unter Ärzten auf der ganzen Welt herrscht vielfach die Überzeugung, man müsse bei rothaarigen Menschen mit besonderen Komplikationen im Krankheitsverlauf rechnen. Kritische Stimmen ächten derartige Annahmen als Aberglauben, während andere fest auf persönliche Erfahrungen pochen. Seriöse wissenschaftliche Untersuchungen sind bisher selten. Es wird ein Zusammenhang beschrieben zwischen Rothaarigkeit und einer gesteigerten Ängstlichkeit vor Zahnschmerzen und Zahnbehandlungen, ähnliche Berichte wurden auch zur reduzierten Effektivität von Midazolam mitgeteilt. Es gibt ferner einzelne Befunde zur Wirkungsbeeinträchtigung von Inhalationsanästhetika, während für Opioide stärkere Effekte diskutiert wurden. In der vorliegenden Arbeit wird eine relevante Auswahl der derzeit verfügbaren Untersuchungsergebnisse aus der Literatur vorgestellt und hinsichtlich ihrer klinischen Aussagekraft kritisch analysiert.

Psychologische Untersuchungen legen nahe, dass rothaarige Personen mit Melanocortinrezeptor-Defektmutationen ängstlicher sind als solche mit dunklem Haar. Midazolam scheint bei phänotypisch Rothaarigen im Rahmen einer experimentellen Sedierung etwas schlechter zu wirken als bei Menschen mit blonden oder braunen Haaren. Für Desfluran liegt der mittels elektrischer Hautreizung in experimentellen Narkosen bestimmte MAC-Wert bei rothaarigen

## Haben Patienten mit roten Haaren ein höheres Risiko für Komplikationen in Anästhesie und Schmerztherapie?

### Eine kritische Auswertung der Literatur

Frauen mit Melanocortinrezeptor-Defektmutationen um 19% signifikant höher als in der braunhaarigen Kontrollgruppe. Das  $\kappa$ -Opioid Pentazocin wirkt bei experimentellen Hitze- und Ischämieschmerzen bei rothaarigen Frauen mit Melanocortinrezeptor-Defektmutationen stärker.

Auf der Basis einer dürtigen Datenlage sind verallgemeinernde Warnungen vor besonderen Risiken bei rothaarigen Patientinnen nicht haltbar. Dass rothaarige Patienten, insbesondere rothaarige Frauen, ein höheres Risiko für Komplikationen in der Anästhesie oder Schmerztherapie aufweisen, kann durch die vorhandene Literatur nicht bestätigt werden. Die aktuelle Datenlage spricht eher dafür, einen Zusammenhang zwischen Rothaarigkeit und klinischem Risiko abzulehnen.

### Summary

Physicians around the world often believe that red-haired people have to expect special complications in their disease. Critical voices reject such assumptions as superstitions, while others firmly insist on their personal experiences. Serious scientific investigations are very rare. A relationship between redheadedness and an increased anxiety about toothache and dental treatment has been described, similar findings were also reported for the reduced effectiveness of midazolam. There are also individual observations of effects induced by inhalation anaesthetics, whereas

opioids have been discussed to have greater potency. In the present work, a relevant selection of the currently available research results from the literature is presented and critically analysed with regard to its clinical significance.

Psychological studies suggest that red-heads with melanocortin receptor defect mutations are more fearful than dark-haired patients. Midazolam appeared to be slightly less effective in phenotypic red-haired persons in the scope of experimental sedation. For desflurane, the MAC values determined by electrical skin irritation in experimental anaesthesia were significantly higher by 19% in red-haired women with melanocortin receptor mutations than in the brown-haired control group. In cases of experimental heat-induced and ischaemic pain the opioid pentazocine is more potent in red-haired individuals with melanocortin receptor defect mutations.

On the basis of this poor data situation, generalised warnings of particular risks in red-haired patients are not tenable. The fact that red-haired patients and red-haired female patients in particular have an increased risk for complications in anaesthesia or pain therapy cannot be confirmed by the available literature. The current data suggest that the relationship between redheadedness and clinical risk should be rejected.

### Einleitung

Unter Ärzten auf der ganzen Welt herrscht vielfach die Überzeugung, man müsse bei rothaarigen Menschen mit besonderen Komplikationen im Krankheitsverlauf rechnen. Folgt man der Literatur, neigen insbesondere Ärzte aus dem operativen Bereich, der Anästhesie und Schmerztherapie dazu, bei Menschen mit roten Haaren (insbesondere bei Frauen) Schwierigkeiten während der Therapie zu erwarten.

Unterstellt werden in diesem Zusammenhang beispielsweise Probleme mit der Blutgerinnung oder besondere Blutungskomplikationen, schwierige Narkoseführung mit unerwarteten Zwischenfällen,

unzureichende schmerztherapeutische Erfolge oder psychische Auffälligkeiten hinsichtlich Angst und Stressverarbeitung.

Kritische Stimmen ächten derartige Annahmen als Aberglauben, während andere fest auf persönliche Erfahrungen pochen. Seriöse wissenschaftliche Untersuchungen sind bisher sehr selten. Eher findet man (vereinzelte) klinische Fallberichte, die zur Argumentation zunehmend auf molekularbiologische und genetische Experimente (meist mit Nagetieren) Bezug nehmen.

In verschiedenen Bereichen der Medizin gibt es Syndrome, die mit Rothaarigkeit assoziiert werden. Deren Kausalität bleibt jedoch meist offen. Beispiele dafür ist eine Variante der chronischen Granulomatose (Job-Syndrom) [4], das Brittle-Cornea-Syndrom [1,55,66], das Tourette-Syndrom [59] sowie Varianten des Glaukoms [37], der Nebenniereninsuffizienz [34] oder der Phenylketonurie [31].

Für allgemeine medizinische Risiken bei Rothaarigen stehen keine relevanten klinischen Studien zur Verfügung. Insbesondere wurde ein Zusammenhang mit z.B. Atemwegsproblemen, Kreislaufinstabilität, Medikamentenüberempfindlichkeit, Schwierigkeiten bei der Narkoseführung, Übelkeit, Erbrechen oder Schmerz bisher nicht systematisch untersucht.

Es wird ein Zusammenhang beschrieben zwischen Rothaarigkeit und einer gesteigerten Ängstlichkeit vor Zahnschmerzen und Zahnbehandlungen [8,14]. Die Autoren bezogen sich dabei auf eine frühere Untersuchung, nach der Lokalanästhetika bei rothaarigen Patienten angeblich nur unzureichend wirken [39]. Ähnliche Ergebnisse für diese Personengruppe wurden auch zur reduzierten Effektivität von Midazolam mitgeteilt [13]. Es gibt ferner einzelne Befunde zur Wirkungsbeeinträchtigung von Inhalationsanästhetika [40,41], während für Opiode stärkere Effekte diskutiert wurden [44,45].

Hieraus ergibt sich die Fragestellung dieses Artikels, ob Warnungen vor besonde-

ren Risiken bei rothaarigen Patienten in Hinblick auf stärkere Blutungsneigung, gesteigerte Angst, stärkere Schmerzempfindlichkeit und gleichzeitig schlechtere Ansprechbarkeit auf Narkosemittel (lokal und inhalativ) gerechtfertigt sind und ob rothaarige Patienten dementsprechend ein besonderes Risiko in Anästhesie- und Schmerztherapie darstellen.

### Anmerkungen zur Molekulargenetik

Verantwortlich für die Farbe der menschlichen Haut und der Haare ist eine Kombination verschiedener Faktoren: dem Verhältnis von Oxyhämoglobin und reduziertem Hämoglobin, der Konzentration von Carotinoiden und vor allem dem Farbpigment Melanin.

Melanin entsteht in einer Reihe von enzymatischen Reaktionen über mehrere Zwischenprodukte aus der nicht essentiellen Aminosäure Tyrosin. In der Haut sind hierfür die Melanozyten zuständig, die sich in der Basalmembran der Epidermis und der Haarfollikel befinden. Individuelle Haut-, Haar- und Augenfarben werden durch das Mischungsverhältnis verschiedener Melanin-Typen bestimmt. Solche Farbpigmente entstehen im Rahmen unterschiedlich ausgeprägter Polymerisation und Vernetzung von Melanin-Vorstufen. Hierzu gehören vor allem das hellere rötlich-gelbliche, schwefelhaltige Phäomelanin, das besonders bei Rothaarigen vorkommt, sowie das braune, stärker oxidierte Eumelanin. Letzteres findet man eher in dunklerer Haut und Haaren. Es ist schon lange bekannt, dass die Pigmentierung entscheidend durch das Melanozytenstimulierende Hormon (MSH) reguliert wird. MSH stammt beim Menschen größtenteils aus dem intermediären Lappen der Adenohypophyse, wo das Vorläuferprotein Pro-Opiomelanocortin (POMC) durch enzymatische Spaltung in kleinere Bruchstücke zerlegt wird. Hierbei entstehen auch so wichtige Hormone und Neurotransmitter wie ACTH,  $\beta$ -Lipotropin und Endorphine, die als Melanocortine bezeichnet werden. Es ist deshalb durchaus denkbar, dass

Störungen der Pigmentierung mit Beeinträchtigung der Stress- und Schmerzverarbeitung einhergehen können.

Melanocortine greifen an den sogenannten Melanocortin-Rezeptoren (MCR) an, von denen bis heute fünf unterschiedliche Formen bekannt sind (MC1R bis MC5R). Der Pigmentphänotyp der Haut ist somit abhängig von einem komplexen Vorgang. Im Wesentlichen wird er durch das Melanocortin-1-Rezeptor (MC1R)-Gen bestimmt. Es sollte allerdings nicht unerwähnt bleiben, dass Pigmentstörungen auch durch andere genetische Einflüsse und biochemische Anomalien verursacht werden können [16].

In Bezug auf die in der vorliegenden Arbeit diskutierten Phänomene ergaben sich erste Hinweise, dass eine rote Haarfarbe beim Menschen auf den Chromosomen 4 und 19 kodiert sei und möglicherweise mit Blutgruppeneigenschaften korreliere [19,20]. In zahlreichen Studien, die sich mit der Fellfarbe von Nagetieren beschäftigen, fanden sich Hinweise auf Genabschnitte, die im menschlichen Genom auf Chromosom 16 (MC1R) [6,52] und Chromosom 20 (Agouti) [12,36] liegen.

Solchen Untersuchungen ist zu verdanken, dass die Struktur des menschlichen Melanocortin-1-Rezeptors heute vollständig aufgeklärt ist. Vom entsprechenden Rezeptor-Gen sind zahlreiche Allele bekannt. Viele von ihnen haben keinen Einfluss auf die Rezeptorfunktion, einige jedoch sind eindeutig mit roter Haarfarbe und blassem Hauttyp assoziiert („Red Hair & Fair Skin Color-Type“) und werden deshalb als RHC-Defektmutationen bezeichnet.

Die verschiedenen Haut- und Haarfarben sowie ihre Vererbung lassen sich durch die Beeinflussung des Verhältnisses von Eumelanin zu Phäomelanin erklären. Homozygote Defektmutationen führen fast immer zur Rothaarigkeit, heterozygote dagegen zu Mischformen [6,16,23,24,30,50,53,56,57,62].

Wichtig zu erwähnen bleibt aber auch, dass der RHC-Phänotyp weitaus mehr genetischen Einflüssen unterliegt, als allein durch MC1R-Mutationen zu erklären wäre [5,9,11,29,30,42,60,61,63].

Aufgrund der großen Prävalenz von dermatologischen Erkrankungen, insbesondere der Tumorerkrankungen, gibt es zahlreiche Publikationen, die sich mit dem „Red Hair & Fair Skin Color-Type“ und den MC1R-Defektmutationen beschäftigen [43,51,53,60]. Entsprechendes Patientengut findet man hauptsächlich auf der Nordhalbkugel, während die Zahl in Asien und Zentralafrika deutlich kleiner ausfällt [23,28,49,50,58,62].

### Methode

In der vorliegenden Arbeit wird eine relevante Auswahl der derzeit verfügbaren Untersuchungsergebnisse aus der Literatur vorgestellt und hinsichtlich ihrer klinischen Aussagekraft kritisch analysiert. Für die Literaturrecherche wurden verschiedene PubMed-Abfragen durchgeführt und diese hiernach auf Subthemen eingeeengt. Es wurde primär nach den Begriffen **red hair** und **clinical outcome** (z.B. **risk of complications**, **frequency of mishaps**) in Verbindung mit Anästhesie, Angst, Gerinnung, Immunologie, Schmerz, Vigilanz/Wachheit, speziellen Syndromen, in Verbindung mit Geschlecht sowie **red hair** und **molecular biology** in Verbindung mit **biochemistry**, **genetics (geno- and phenotype, receptors, gene defects, mutations)** gesucht. Hieraus ergaben sich Hinweise auf mögliche Zusammenhänge klinischer Symptome und Risiken mit Rothaarigkeit (Red Hair & Fair Skin Color-Type, RHC). Insgesamt ergaben sich 243 Literaturstellen, von denen letztendlich 66 Literaturzitate ausgewählt wurden.

### Ergebnisse/Klinische Implikationen

#### Perioperatives Risiko

##### Blutungen

Liem et al. untersuchten im Jahr 2006 51 weibliche Probanden. Bei den 25 Rothaarigen lag anamnestisch eine erhöhte Häufigkeit von blauen Flecken und Blutergüssen vor (36% vs. 7% in der Kontrollgruppe); es gab aber keine Hinweise auf besondere chirurgische Blutungen, auch nicht bei Zahnextrak-

tionen, oder einen unterschiedlichen Transfusionsbedarf. Für viele zeitgemäße Gerinnungsuntersuchungen wie Hämoglobingehalt, Leukozyten- und Thrombozytenzahl, Prothrombinzeit, PTT, Quick (INR), Thrombozytenfunktion und Adhäsivität ergaben sich in keinem Fall signifikante Gruppenunterschiede. Die Autoren spekulierten, ob bei Trägern von MC1R-Defektmutationen möglicherweise geringe Unterschiede in der Gerinnung unter intra- und postoperativen Entzündungsbedingungen demaskiert werden könnten [38], obwohl eine solche Möglichkeit bereits zuvor von Kumar et al. 2004 ausgeschlossen wurde, die im Rahmen einer retrospektiven Analyse von Blutungen nach 589 kindlichen Tonsillektomien insgesamt 28 Notfallaufnahmen dokumentierten. 4 davon stammten von 59 operierten rothaarigen Patienten, was in etwa der Prävalenz von Rothaarigen in der amerikanischen Bevölkerung und deshalb keiner besonderen Häufung entsprach. Die Autoren verwiesen die Annahme eines erhöhten Blutungsrisikos in die gleiche Kategorie von Aberglaube wie bei den „Risikogruppen“ einer Operation bei Vollmond oder an einem Freitag dem Dreizehnten [35].

##### Angst

Eine psychologische Untersuchung aus dem Jahr 2009 von 144 Personen beiderlei Geschlechts im Alter von 18 bis 41 Jahren beschäftigte sich mit der Angst vor Zahnarztbesuchen und zahnärztlichen Behandlungsschmerzen. 77 Probanden hatten dunkles, 67 hatten rotes Haar (jeweils phänotypisch und mittels Genanalyse bestimmt). Es ergab sich, dass bei den Rothaarigen der letzte Zahnarztbesuch deutlich länger zurücklag als bei der Vergleichsgruppe. Eine multiple Regression mit den Variablen MC1R-Defektmutationen (Anzahl betroffener Allele), Geschlecht sowie Angst- und Befindlichkeitsscores lieferte signifikante Korrelationen für „Zahnarztangst“ zwischen der Anzahl der Defektmutationen und der „Allgemeinen Angst“. Das Geschlecht hingegen war kein signifikanter Prädiktor.



Dieser Befund korrelierte mit einer Mutation in einem auf Chromosom 16 lokalisierten Genbereich, der den MC1R-Rezeptor kodiert und mit Variationen der Haut- und Haarfarbe im Zusammenhang steht. Die Zahnärzte wurden gewarnt und zur besonderen Berücksichtigung rothaariger Patienten aufgefordert [8,14]. Die Autoren folgerten, dass das Gen für den Melanocortin-1-Rezeptor etwas mit der Ausprägung von Ängstlichkeit oder Angst zu tun haben müsse [8].

Eine weitere Studie an 124 genotypisch rothaarigen weiblichen Probanden fand ebenfalls signifikant höhere Level für „Zahnarztangst“ [18].

Zahlreiche Literaturstellen deuten darauf hin, dass ein anderer Melanocortin-Rezeptor, MC4R, in die Steuerung von Emotionen, Stress und auch Schmerz eingebunden ist [2,10,21,33,64]. MC1R sind im Nervensystem eher schwach exprimiert, während MC3R und besonders MC4R dort gehäuft vorkommen. Ob es bei MC3R- oder MC4R-Mutation auch zur Rothaarigkeit kommt, ist derzeit noch nicht ausreichend untersucht. Interessanterweise korreliert Angst im Tierexperiment mit einer Aktivierung von MC4R, während eine Blockade durch synthetische Antagonisten zur Behandlung von Depression und Angst diskutiert wird [10].

## Risiko bei Narkoseführung

### Sedativa

Zur Frage der Sedierung findet sich in der Literatur nur eine einzige Publikation von Chua et al. aus dem Jahr 2004, die 40 männliche und weibliche Versuchspersonen mit einem Durchschnittsalter von 28 Jahren untersuchten. Bei den Rothaarigen, die phänotypisch (ohne Gentyisierung) definiert wurden, gab es im Gegensatz zu den Probanden mit brauner oder blonder Haarfarbe in 7 Fällen anamnestische Hinweise auf frühere Narkoseprobleme (z.B. intraoperative Wachzustände oder schlechte Wirksamkeit von Lokalanästhetika bei Zahnextraktion). Im Rahmen einer venösen Kanülierung stellten sich bei 23,8% der Rothaarigen vs. 5,3% in der

Kontrollgruppe vasovagale Reaktionen ein. Nach einer Infusion von Midazolam (im Mittel 4,5 mg, Vergleich mit Placebo) zeigten verschiedene Scores zur Sedierung und Benommenheit bei den Rothaarigen eine signifikant geringere Midazolamwirkung an; auch waren hier die Gedächtnisleistungen weniger als in der Kontrollgruppe beeinträchtigt. Midazolam hatte in keiner der beiden Kollektive Einfluss auf die Stimmungslage. Eine Geschlechtsabhängigkeit war der Arbeit nicht zu entnehmen [13].

### Inhalationsanästhetika

Im Jahr 2004 erschien eine Publikation zu Besonderheiten im Zusammenhang mit Inhalationsanästhetika. Xing et al. beobachteten in einer Studie mit Labormäusen beiderlei Geschlechts nur geringfügige Unterschiede im MAC-Wert von Isofluran, Sevofluran, Desfluran oder Halothan, wenn Kollektive mit und ohne MC1R-Defektmutationen miteinander verglichen wurden. Der Trend lag bei allen Gasen bei höheren Werten für die mutierten Tiere, Halothan 1,32 vs. 1,27, Isofluran 1,69 vs. 1,61, Sevofluran 3,50 vs. 3,27 und (am stärksten) Desfluran 8,19 vs. 7,61 (MAC der defektmutierten Mäuse vs. MAC der Kontrollmäuse). Diese Unterschiede dürften aber weder bei den Labormäusen noch beim Menschen eine klinische Relevanz haben. Statistisch signifikante Unterschiede gab es lediglich, wenn die Ergebnisse mit allen vier Substanzen zusammengefasst wurden: Mäuse mit MC1R-Defektmutationen wiesen dann einen 5,5% höheren MAC-Wert auf als die Tiere in der Kontrollgruppe ( $p=0,02$ ) [65].

Mit gleichem Hintergrund untersuchten Liem et al. zykluskontrolliert 20 weibliche Versuchspersonen im Alter von 21–27 Jahren mit dunklen und roten Haaren (spektrometrische Verifizierung des Eumelanin-/Phäomelanin-Verhältnisses, Gentyisierung in Bezug auf die MC1R-Defektmutationen) während einer experimentellen Narkose, die mit Propofol (Abstract aus 2002 [40]) oder Sevofluran eingeleitet und mit Desfluran unterhalten wurde. Nach einer ausreichend langen Äquilibrationszeit

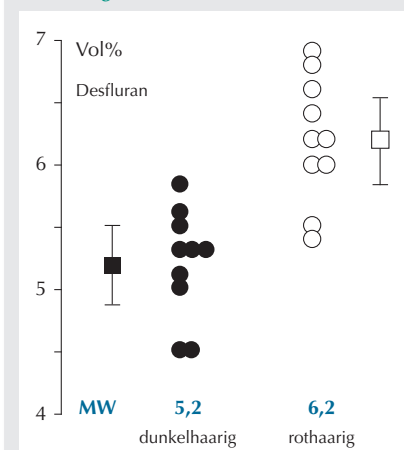
erfolgten MAC-Bestimmungen mit Hilfe einer standardisierten elektrischen Hautreizung. Der Desfluran-MAC-Wert lag mit 6,2 Vol% bei den Rothaarigen signifikant um 19% höher als die 5,2 Vol% der Kontrollgruppe (Abb. 1) [41]. Die Autoren schlossen: „These results confirm anecdotal clinical impressions that anesthetic requirement is greater in redheads.“

### Lokalanästhetika

Die Arbeitsgruppe von Liem et al. beschäftigte sich in zwei weiteren physiologischen und psychologischen Untersuchungen mit anästhesiologischen Besonderheiten bei Rothaarigen.

Besonders häufig wird eine vermeintlich geringere Wirkung von Lokalanästhetika bei rothaarigen Patienten aus dem Jahr 2005 zitiert [39]. Bei 60 weiblichen Versuchspersonen (Durchschnittsalter 27 Jahre, 30 phänotypisch rothaarig, keine Genanalyse) wurden Schmerzempfindungs- und Toleranzschwellen der Haut nach elektrischer Stimulation sowie nach Anwendung von Hitze- und Kältereizen ermittelt. Rothaarige erwiesen sich bei einigen der gemessenen Parameter als signifikant empfindlicher (geringe Toleranz, insbesondere bei Kältereizen). Für Schmerzen nach elektrischer Haut-

Abbildung 1



Anästhesiebedarf ist bei Rothaarigen erhöht: Die minimal alveoläre Konzentration (MAC) von Desfluran war bei Rothaarigen um 19% gegenüber der Kontrollgruppe erhöht ( $p=0,0004$ ) [41].

reizung am Ringfinger gab es hingegen keine Gruppenunterschiede. Solche Differenzen traten allerdings auf, wenn ein Hautareal am Unterarm zuvor mit Lokalanästhetika betäubt worden war. Sie waren statistisch nicht signifikant nach einer 60-minütigen Vorbehandlung mit transdermale (liposomalem) Lidocain, wohl aber nach einer subkutanen Infiltration mit 2 ml Lidocain: Unter beiden Versuchsbedingungen gaben Rothaarige Schmerzen bei Stromstärken an, die vom Kontrollkollektiv noch toleriert wurden (Tab. 1). Die Autoren schlossen daraus, dass Lokalanästhetika bei Personen mit rotem Haar weniger wirksam seien als bei solchen mit dunklem. Die klinische Relevanz dieser experimentellen Beobachtung sei allerdings wohl eher gering.

### Opioide

Über die Beeinflussung von experimentellen Schmerzen durch Opioidanalgetika wurde bisher lediglich in zwei Publikationen berichtet. Beide stammen aus der Gruppe von Mogil et al. und beziehen sich auf frühere Arbeiten von Gear et al., in denen  $\kappa$ -Agonisten (Butorphanol, Nalbuphin, Pentazocin) nach Weisheitszahnextraktionen geschlechtsspezifische Wirkungen zeigten: Der analgetische Effekt war bei Frauen immer besser als bei Männern [25,26], während Fillingim et al. in experimentellen Schmerzstudien beim Menschen mit Pentazocin keine Bevorzugung gefunden hatten [22].

Solche Unterschiede beobachteten Mogil et al. jedoch bei Mäusen und Pentazocin – allerdings reagierten hier die männlichen Tiere stärker als die weiblichen [45]. Interessanterweise wurde diese Geschlechtsspezifität **aufgehoben**, wenn MC1R-Defektmutationen vorlagen: Weibliche Mäuse verhielten sich im Schmerztest damit wie die männlichen. Daraus wurde geschlossen, dass intakte Melanocortin-1-Rezeptoren bei  $\kappa$ -Agonisten einen gewissen antagonistischen Effekt bewirken, der sich jedoch nur im weiblichen Geschlecht offenbart. Die Autoren postulierten deshalb, dass rothaarige Patienten (RHC-Typ mit MC1R-Defektmutationen) stärker auf  $\kappa$ -agonistische Opioide ansprechen sollten und Frauen davon stärker profitieren als Männer [32].

In einer weiteren Studie wurden 42 Probanden beiderlei Geschlechts im Alter von 18 bis 41 Jahren untersucht. Rothaarigkeit wurde phänotypisch nach Haut- und Haarfarbe sowie genotypisch über die Bestimmung von MC1R-Defektmutationen definiert. Alle Versuchspersonen erhielten einen i.v. Bolus von 0,5 mg/kg Pentazocin und mussten experimentelle Schmerzreize bewerten. In der Tat ergab sich bei Frauen mit zwei MC1R-Defektmutationen eine signifikant bessere Pentazocin-Analgesie gegenüber Hitze- und Ischämieereizen als bei Frauen mit nur einem oder keinem mutiertem Allel. Bei den männlichen Pro-

banden fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Keine Signifikanz wurde übrigens weder bei Männern noch bei Frauen gefunden, wenn die Berechnung statt mit dem Gen-Status mit dem Phänotyp Rothaarigkeit durchgeführt wurde [45].

In einer Nachfolgestudie wurde das Versuchsdesign mit dem analgetisch wirksamen Morphinmetaboliten Morphin-6-Glucuronid (M6G) wiederholt. Als Schmerzreize kamen bei Mäusen Hitze und bei 44 Versuchspersonen elektrische Hautstimulationen zur Anwendung. Im Gegensatz zu den Ergebnissen mit dem  $\kappa$ -Agonisten Pentazocin war die Wirksamkeit des  $\mu$ -Agonisten M6G (beim Menschen 0,3 mg/kg i.v. – 2/3 als Bolus appliziert über 90 Sekunden sowie 1/3 kontinuierlich über 58,5 min) nun in beiden Spezies geschlechtsunabhängig signifikant erhöht, wenn MC1R-Defektmutationen vorlagen. Das pharmakokinetische Verhalten von M6G wurde vom Gen-Status nicht beeinflusst, weshalb die Autoren eine pharmakodynamische Ursache für die analgetischen Unterschiede annahmen. Zusammenfassend wurde postuliert, dass intakte Melanocortin-1-Rezeptoren einen **Antagonismus zum endogenen Schmerzsystem** vermitteln, der bei Trägern von Defektmutationen (je nach Spezies geschlechtsspezifisch) aufgehoben wird [44].

Die beschriebene Komplexität wurde von Beltramo und von Delaney in weiteren Tierexperimenten unterstrichen [7,15]: Bei Labormäusen zeigten weibliche (aber nicht männliche) Tiere mit MC1R-Defektmutationen eine größere Toleranz gegenüber nozizeptivem Hitze- und Entzündungs-Schmerz im Vergleich zum Wildtyp. Im neuropathischen Schmerzmodell gab es jedoch keinen Einfluss von Geschlecht oder Rezeptorstatus. Unter Formalin oder Freud'schem Adjuvans kam es wie erwartet zu Hyperalgesie und Allodynie. Dieser Effekt wurde bei weiblichen (aber nicht bei männlichen) Tieren mit MC1R-Defektmutationen oder bei transgenen Tieren mit starker Expression des Antagonisten Agouti abgeschwächt. Auch solche Befunde spre-

**Tabelle 1**

Erhöhte Sensibilität auf thermisches Schmerzempfinden und reduzierte subkutane Lidocain-Wirkung bei Rothaarigen: Ergebnisse [39].

Schwellenwerte	dunkles Haar	rotes Haar	Statistik (p)
Schmerz-Empfindung 250 Hz [mA]	3,2	2,8	0,33
Schmerz-Toleranz 250 Hz [mA]	4,7	4,2	0,42
Kälteschmerz-Empfindung [°C]	12,6	22,6	0,004
Kälteschmerz-Toleranz [°C]	0	6,0	0,001
Hitzeschmerz-Empfindung [°C]	33,5	33,8	0,015
Hitzeschmerz-Toleranz [°C]	42,4	41,4	0,059
Schmerz-Toleranz 250 Hz [mA] nach:			
liposomalem Lidocain	5,0	3,6	0,114
subkutanem Lidocain	11,6	5,0	0,003

chen für einen Antagonismus zwischen dem Melanocortin- und dem endogenen Schmerzhemmsystem [7,15], der beim Menschen allerdings noch nicht ausreichend untersucht worden ist, der für die moderne Schmerzforschung aber große Bedeutung haben könnte.

### Risiko für einen erhöhten Anästhesiebedarf?

Insbesondere vor dem Hintergrund der reduzierten Midazolamwirkung, den erhöhten MAC-Werten von Desfluran und der verminderten Wirkung von subkutanem Lidocain drängt sich die anästhesiologisch interessante und relevante Frage auf, ob Anästhesisten bei Rothaarigen einen höheren Bedarf berücksichtigen müssten, um intraoperative Wachheitszustände zu verhindern oder postoperative Erholungszeiten erklären zu können.

Doch obwohl tierexperimentelle Studien an Nagetieren und nicht-klinische Studien an Patienten Hinweise ergaben, dass Rothaarigkeit mit erniedrigter Sensitivität für Anästhetika verknüpft sein könnte [13,39,41,45,65], ergaben neuere nicht-klinische und auch klinische Studien an Patienten keine Unterschiede im Hinblick auf Anästhetika-Sensitivität, Risiko für intraoperative Wachheit, postoperative Erholungszeit und postoperativen Schmerz [17,27,46].

### Diskussion

Trotz der umfangreichen Literatur zum RHC ist die Datenlage zu der Frage, ob rothaarige Patienten in der klinischen Praxis besonderen Risiken ausgesetzt sind, bisher noch sehr dürftig.

Untersuchungen im klinisch-therapeutischen Kontext liegen – bis auf eine Studie zur (nicht nachweisbaren) Häufung von Blutungskomplikationen nach Tonsillektomien [35] – überhaupt nicht vor.

Psychologische Untersuchungen legen nahe, dass rothaarige Personen mit MC1R-Defektmutationen ängstlicher sind als solche mit dunklem Haar [8,18].

Das Benzodiazepin Midazolam scheint bei phänotypisch Rothaarigen im Rahmen einer experimentellen Sedierung etwas schlechter zu wirken als bei Menschen mit blonden oder braunen Haaren [13].

Für das Inhalationsanästhetikum Desfluran liegt der mittels elektrischer Hautreizung in experimentellen Narkosen bestimmte MAC-Wert bei rothaarigen Frauen mit MC1R-Defektmutationen um 19% signifikant höher als in der braunhaarigen Kontrollgruppe [41].

Bei phänotypisch rothaarigen Frauen ist eine signifikant erhöhte Empfindlichkeit gegenüber experimentellen schmerzhaften Temperaturreizen nachweisbar. Schmerzen nach elektrischer Hautreizung werden durch das subkutan (nicht jedoch transdermal) applizierte Lokalanästhetikum Lidocain signifikant schlechter ausgeschaltet als in der Kontrollgruppe mit braunem Haar [39].

Das  $\kappa$ -Opioid Pentazocin wirkt bei experimentellen Hitze- und Ischämieschmerzen bei rothaarigen Frauen mit zwei MC1R-Defektmutationen stärker als in der Kontrollgruppe (0 oder 1 mutiertes Allel), während ein solcher Unterschied bei Männern nicht nachweisbar ist. Bei Verwendung des  $\mu$ -Agonisten Morphin-6-Glucuronid ist im Rahmen der experimentellen Schmerzmessung eine gleichsinnige Wirkungsverstärkung bei Trägern von Defektmutationen nachweisbar, hier allerdings ohne einen geschlechtsspezifischen Unterschied [44, 45].

Die Information, ob ein Patient rothaarig ist oder nicht, wurde in vielen Studien bei den Probanden lediglich erfragt oder phänotypisch klassifiziert. Erst in den neueren Untersuchungen erfolgte eine genotypische Klassifizierung durch Ermittlung der Anzahl von MC1R-Defektmutationen.

Um Rothaarigkeit wissenschaftlich präzise zu definieren, müssten die Anteile von Eumelanin- und Phäomelanin-Pigmenten mit besonderen Analysemethoden bestimmt werden, welche aber nur in wenigen Speziallaboratorien zur Verfügung stehen [47,48,50,54]. Interessanterweise liegen aus Regionen, in

denen viele rothaarige Menschen leben und diese phänotypisch keine Besonderheit darstellen (z.B. Schottland, Irland: 14% der Gesamtbevölkerung), keine Studien vor, die sich mit dieser Thematik beschäftigen. Anscheinend werden dort keine bedeutsamen Unterschiede zu Personen mit anderen Haarfarben oder Hauttypen wahrgenommen.

Insgesamt weisen die vorhandenen Studien Defizite auf, zumindest in Hinblick auf unsere Fragestellung. Entweder sind die Studien mit Tieren durchgeführt worden (z.B. [65]), deren Ergebnisse sich nicht zwangsläufig auf Patient(inn)en übertragen lassen. Oder es sind Studien mit geringer Anzahl an Probanden (z.B. 20 Versuchspersonen [40,41] oder 40 Probanden [13]), bei der sich die Kritik ergibt, ob die Demaskierung von Zielparametern überhaupt erwartet werden kann und ob kleinere Unterschiede womöglich unentdeckt bleiben, und wie die Validität der beobachteten und auch der nicht beobachteten Unterschiede beurteilt werden darf. Oder es handelt sich um Studien mit ausschließlich Versuchspersonen eines der Geschlechter (z.B. 51 weibliche [38] oder 60 weibliche Personen [39]), aus denen sich die Frage zu geschlechtsspezifischen Unterschieden nicht beantworten lässt. Andere Studien (klinische Studien, größere Patientenkollektive beiderlei Geschlechts, keine Tierexperimente) zur Beantwortung unserer Fragestellung existieren bisher nicht.

### Schlussfolgerung

**Auf der Basis dieser dürftigen Datenlage sind verallgemeinernde Warnungen vor besonderen Risiken bei rothaarigen Patientinnen nicht haltbar.**

**Dass rothaarige Patienten und im Besonderen rothaarige Patientinnen ein höheres Risiko für Komplikationen in der Anästhesie oder Schmerztherapie aufweisen, kann durch die vorhandene Literatur nicht bestätigt werden. Die aktuelle Datenlage spricht eher dafür, einen Zusammenhang zwischen Rothaarigkeit und klinischem Risiko abzulehnen.**



## Literatur

- Abu A, Frydman M, Marek D, et al: Mapping of a gene causing brittle cornea syndrome in Tunisian jews to 16q24. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:5283–5287
- Alvaro JD, Tatro JB, Duman RS: Melanocortins and opiate addiction. *Life Sci* 1997;61:1–9
- Ameis A: Stellen rothaarige Patienten ein besonderes Risiko in Anästhesie und Schmerztherapie dar? Eine kritische Auswertung der aktuellen Literatur. Dissertation an der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln 2016
- Bannatyne RM, Skowron PN, Weber JL: Job's syndrome – a variant of chronic granulomatous disease. Report of a case. *The Journal of pediatrics* 1969;75:236–242
- Barsh GS: The genetics of pigmentation: from fancy genes to complex traits. *Trends in genetics*. *TIG* 1996;12:299–305
- Beaumont KA, Wong SS, Ainger SA, et al: Melanocortin MC receptor in human genetics and model systems. *Eur J Pharmacol* 2011;660:103–110
- Beltramo M, Campanella M, Tarozzo G, et al: Gene expression profiling of melanocortin system in neuropathic rats supports a role in nociception. *Brain research*. *Molecular brain research* 2003;118:111–118
- Binkley CJ, Beacham A, Neace W, et al: Genetic variations associated with red hair color and fear of dental pain, anxiety regarding dental care and avoidance of dental care. *J Am Dent Assoc* 2009;140:896–905
- Box NF, Wyeth JR, O'gorman LE, et al: Characterization of melanocyte stimulating hormone receptor variant alleles in twins with red hair. *Hum Mol Genet* 1997;6:1891–1897
- Chaki S, Okuyama S: Involvement of melanocortin-4 receptor in anxiety and depression. *Peptides* 2005;26:1952–1964
- Challis BG, Pritchard LE, Creemers JW, et al: A missense mutation disrupting a dibasic prohormone processing site in pro-opiomelanocortin (POMC) increases susceptibility to early-onset obesity through a novel molecular mechanism. *Hum Mol Genet* 2002;11:1997–2004
- Chatzinasiou F, Lill CM, Kypreou K, et al: Comprehensive field synopsis and systematic meta-analyses of genetic association studies in cutaneous melanoma. *Journal of the National Cancer Institute* 2011;103:1227–1235
- Chua MV, Tsueda K, Doufas AG: Midazolam causes less sedation in volunteers with red hair. *Can J Anaesth* 2004;51:25–30
- Dawson DV: Variants in the melanocortin-1 receptor (MC1R) gene appear to be associated with increased dental care-related anxiety, increased fear of dental pain, and greater likelihood of dental care avoidance. *The journal of evidence-based dental practice* 2010;10:169–171
- Delaney A, Keighren M, Fleetwood-Walker SM, et al: Involvement of the melanocortin-1 receptor in acute pain and pain of inflammatory but not neuropathic origin. *PLoS One* 2010;5:e12498
- Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A, et al: Melanocortin 1 receptor variants: functional role and pigmentary associations. *Photochem Photobiol* 2011;87:978–87
- Doufas AG, Orhan-Sungur M, Komatsu R, et al: Bispectral index dynamics during propofol hypnosis is similar in red-haired and dark-haired subjects. *Anesth Analg* 2013;116:319–326
- Droll B, Drum M, Nusstein J, et al: Anesthetic efficacy of the inferior alveolar nerve block in red-haired women. *J Endod* 2012;38:1564–1569
- Eiberg H, Mohr J: Major genes of eye color and hair color linked to LU and SE. *Clin Genet* 1987;31:186–191
- Eiberg H, Mohr J: Major locus for red hair color linked to MNS blood groups on chromosome 4. *Clin Genet* 1987;32:125–128
- Ercil NE, Galici R, Kesterson RA: HS014, a selective melanocortin-4 (MC4) receptor antagonist, modulates the behavioral effects of morphine in mice. *Psychopharmacology* 2005;180:279–285
- Fillingim RB, Ness TJ, Glover TL, et al: Experimental pain models reveal no sex differences in pentazocine analgesia in humans. *Anesthesiology* 2004;100:1263–1270
- Flanagan N, Healy E, Ray A, et al: Pleiotropic effects of the melanocortin 1 receptor (MC1R) gene on human pigmentation. *Hum Mol Genet* 2000;9:2531–2537
- Garcia-Borrón JC, Sanchez-Laorden BL, Jimenez-Cervantes C: Melanocortin-1 receptor structure and functional regulation. *Pigment cell research / sponsored by the European Society for Pigment Cell Research and the International Pigment Cell Society* 2005;18:393–410
- Gear RW, Gordon NC, Heller PH, et al: Gender difference in analgesic response to the kappa-opioid pentazocine. *Neurosci Lett* 1996;205:207–209
- Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC, et al: Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. *Nat Med* 1996;2:1248–1250
- Gradwohl SC, Aranake A, Abdallah AB, et al: Intraoperative awareness risk, anesthetic sensitivity, and anesthetic management for patients with natural red hair: a matched cohort study. *Can J Anaesth* 2015;62:345–355
- Harding RM, Healy E, Ray AJ, et al: Evidence for variable selective pressures at MC1R. *Am J Hum Genet* 2000;66:1351–61
- Healy E, Jordan SA, Budd PS, et al: Functional variation of MC1R alleles from red-haired individuals. *Hum Mol Genet* 2001;10:2397–2402
- Hearing VJ: Biochemical control of melanogenesis and melanosomal organization. *The journal of investigative dermatology. Symposium proceedings* 1999;4:24–28
- Ishimaru K, Tamasawa N, Baba M, et al: Phenylketonuria with adult-onset neurological manifestation. *Rinsho Shinkeigaku* 1993;33:961–965
- Juni A, Cai M, Stankova M, et al: Sex-specific mediation of opioid-induced hyperalgesia by the melanocortin-1 receptor. *Anesthesiology* 2010;112:181–188
- Kalange AS, Kokare DM, Singru PS, et al: Central administration of selective melanocortin 4 receptor antagonist HS014 prevents morphine tolerance and withdrawal hyperalgesia. *Brain research* 2007;1181:10–20
- Krude H, Biebermann H, Luck W, et al: Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998;19:155–157
- Kumar VV, Kumar NV, Isaacson G: Superstition and post-tonsillectomy hemorrhage. *Laryngoscope* 2004;114:2031–2033
- Kwon HY, Bultman SJ, Loffler C, et al: Molecular structure and chromosomal mapping of the human homolog of the agouti gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:9760–9764
- Levy Y, Glovinsky Y: Red and/or blonde hair association with pigmentary glaucoma in Israel. *Eye (Lond)* 2002;16:2–6

38. Liem EB, Hollensead SC, Joiner TV, et al: Women with red hair report a slightly increased rate of bruising but have normal coagulation tests. *Anesth Analg* 2006;102:313–318
39. Liem EB, Joiner TV, Tsueda K, et al: Increased sensitivity to thermal pain and reduced subcutaneous lidocaine efficacy in redheads. *Anesthesiology* 2005;102:509–514
40. Liem EB, Lin CM, Suleman MI, et al: Increased anesthetic requirement in subjects with naturally red hair. *Anesthesiology* 2002;97:A77
41. Liem EB, Lin CM, Suleman MI, et al: Anesthetic requirement is increased in redheads. *Anesthesiology* 2004;101:279–283
42. Lynde CW, Sapra S: Predictive testing of the melanocortin 1 receptor for skin cancer and photoaging. *Skin therapy letter* 2010;15:5–7
43. Makova K, Norton H: Worldwide polymorphism at the MC1R locus and normal pigmentation variation in humans. *Peptides* 2005;26:1901–1908
44. Mogil JS, Ritchie J, Smith SB, et al: Melanocortin-1 receptor gene variants affect pain and mu-opioid analgesia in mice and humans. *J Med Genet* 2005;42:583–587
45. Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ, et al: The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:4867–4872
46. Myles PS, Buchanan FF, Bain CR: The effect of hair colour on anaesthetic requirements and recovery time after surgery. *Anaesthesia and intensive care* 2012;40:683–689
47. Naysmith L, Waterston K, Ha T, et al: Quantitative measures of the effect of the melanocortin 1 receptor on human pigmentary status. *J Invest Dermatol* 2004;122:423–428
48. Ortonne JP, Prota G: Hair melanins and hair color: ultrastructural and biochemical aspects. *J Invest Dermatol* 1993;101:825–895
49. Rana BK, Hewett-Emmett D, Jin L, et al: High polymorphism at the human melanocortin 1 receptor locus. *Genetics* 1999;151:1547–1557
50. Rees JL: Genetics of hair and skin color. *Annu Rev Genet* 2003;37:67–90
51. Rees JL: The melanocortin 1 receptor (MC1R): more than just red hair. *Pigment cell research / sponsored by the European Society for Pigment Cell Research and the International Pigment Cell Society* 2000;13:135–140
52. Rees JL, Flanagan N: Pigmentation, melanocortins and red hair. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians* 1999;92:125–131
53. Rees JL, Harding RM: Understanding the Evolution of Human Pigmentation: Recent Contributions from Population Genetics. *J Invest Dermatol* 2011: DOI:10.1038/jid.2011.1358
54. Reid C, Trotter CM: Blood coagulation and platelet function in red-haired men. *Practitioner* 1973;210:811–812
55. Royce PM, Steinmann B, Vogel A, et al: Brittle cornea syndrome: an heritable connective tissue disorder distinct from Ehlers-Danlos syndrome type VI and fragilitas oculi, with spontaneous perforations of the eye, blue sclerae, red hair, and normal collagen lysyl hydroxylation. *Eur J Pediatr* 1990;149:465–469
56. Schaffer JV, Bologna JL: The melanocortin-1 receptor: red hair and beyond. *Arch Dermatol* 2001;137:1477–1485
57. Schiöth HB, Phillips SR, Rudzish R, et al: Loss of function mutations of the human melanocortin 1 receptor are common and are associated with red hair. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;260:488–491
58. Smith R, Healy E, Siddiqui S, et al: Melanocortin 1 receptor variants in an Irish population. *J Invest Dermatol* 1998;111:119–122
59. Sterling-Levis K, Williams K: What is the connection between red hair and Tourette syndrome? *Med Hypotheses* 2009;73:849–853
60. Sturm RA: Molecular genetics of human pigmentation diversity. *Hum Mol Genet* 2009;18:R9–17
61. Thody AJ: alpha-MSH and the regulation of melanocyte function. *Ann N Y Acad Sci* 1999;885:217–229
62. Valverde P, Healy E, Jackson I, et al: Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nat Genet* 1995;11:328–230
63. Voisey J, Van Daal A: Agouti: from mouse to man, from skin to fat. *Pigment cell research / sponsored by the European Society for Pigment Cell Research and the International Pigment Cell Society* 2002;15:10–18
64. Vrinten DH, Gispens WH, Groen GJ, et al: Antagonism of the melanocortin system reduces cold and mechanical allodynia in mononeuropathic rats. *J Neurosci* 2000;20:8131–8137
65. Xing Y, Sonner JM, Eger EI 2nd, et al: Mice with a melanocortin 1 receptor mutation have a slightly greater minimum alveolar concentration than control mice. *Anesthesiology* 2004;101:544–546
66. Zlotogora J, Benezra D, Cohen T, et al: Syndrome of brittle cornea, blue sclera, and joint hyperextensibility. *American journal of medical genetics* 1990;36:269–272.

### Korrespondenz- adresse



**Priv.-Doz. Dr. med.  
Thomas Meuser**

Klinik für Anästhesiologie und  
Intensivmedizin  
GFO Kliniken Rhein-Berg  
Betriebsstätte Marien-Krankenhaus  
Dr.-Robert-Koch-Straße 18  
51465 Bergisch Gladbach,  
Deutschland

Tel.: 02202 938-4710

E-Mail: thomas.meuser@mkh-bgl.de